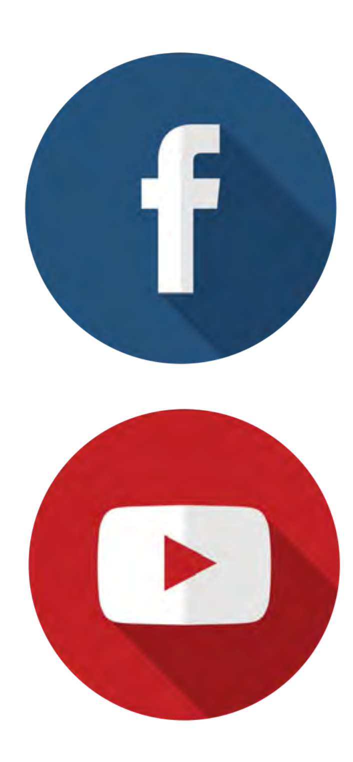
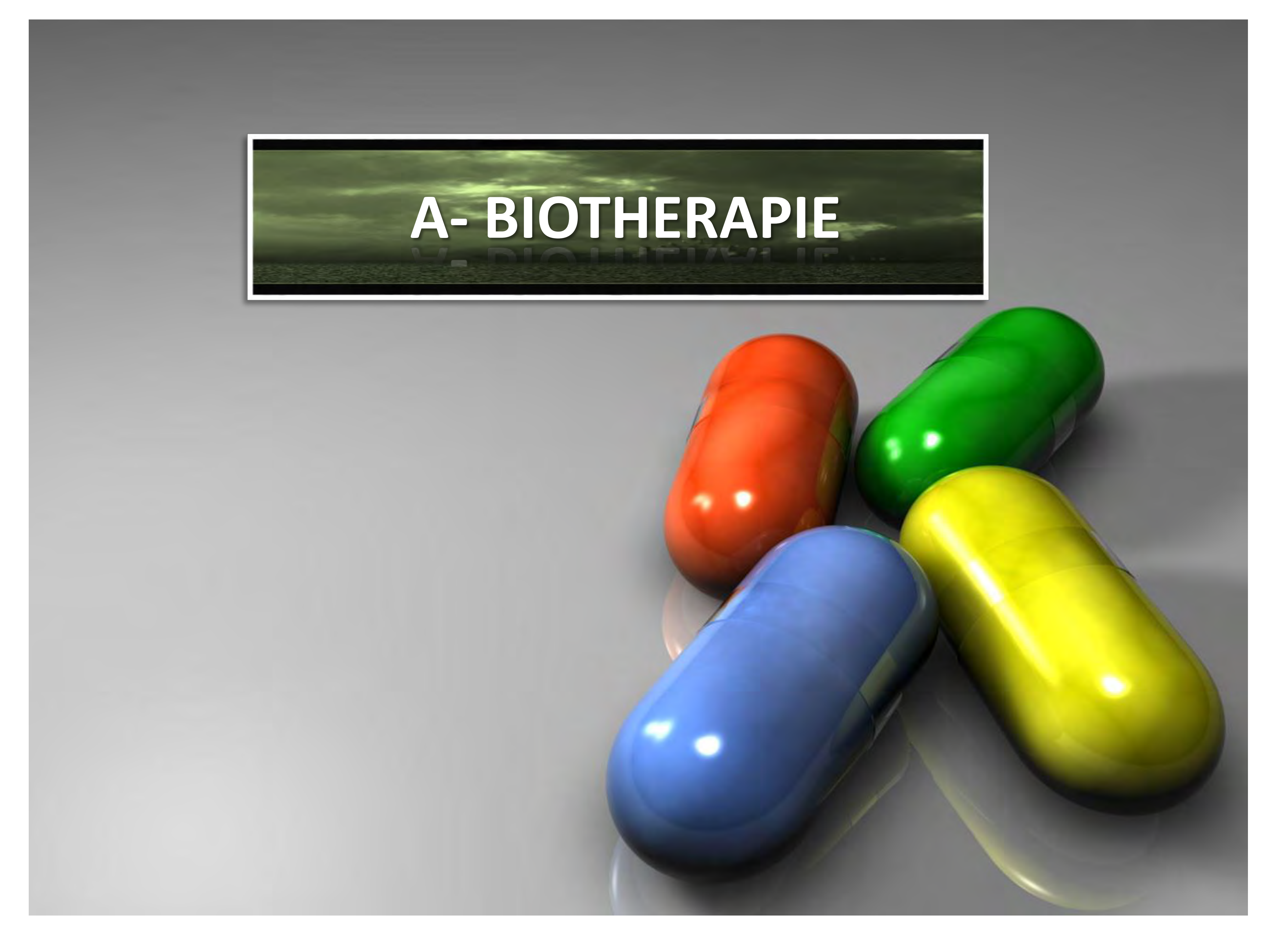
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful








IMMUNOTHERAPIE – IMMUNOSUPPRESSION
Pr M.C. ABBADI


A- BIOTHERAPIE

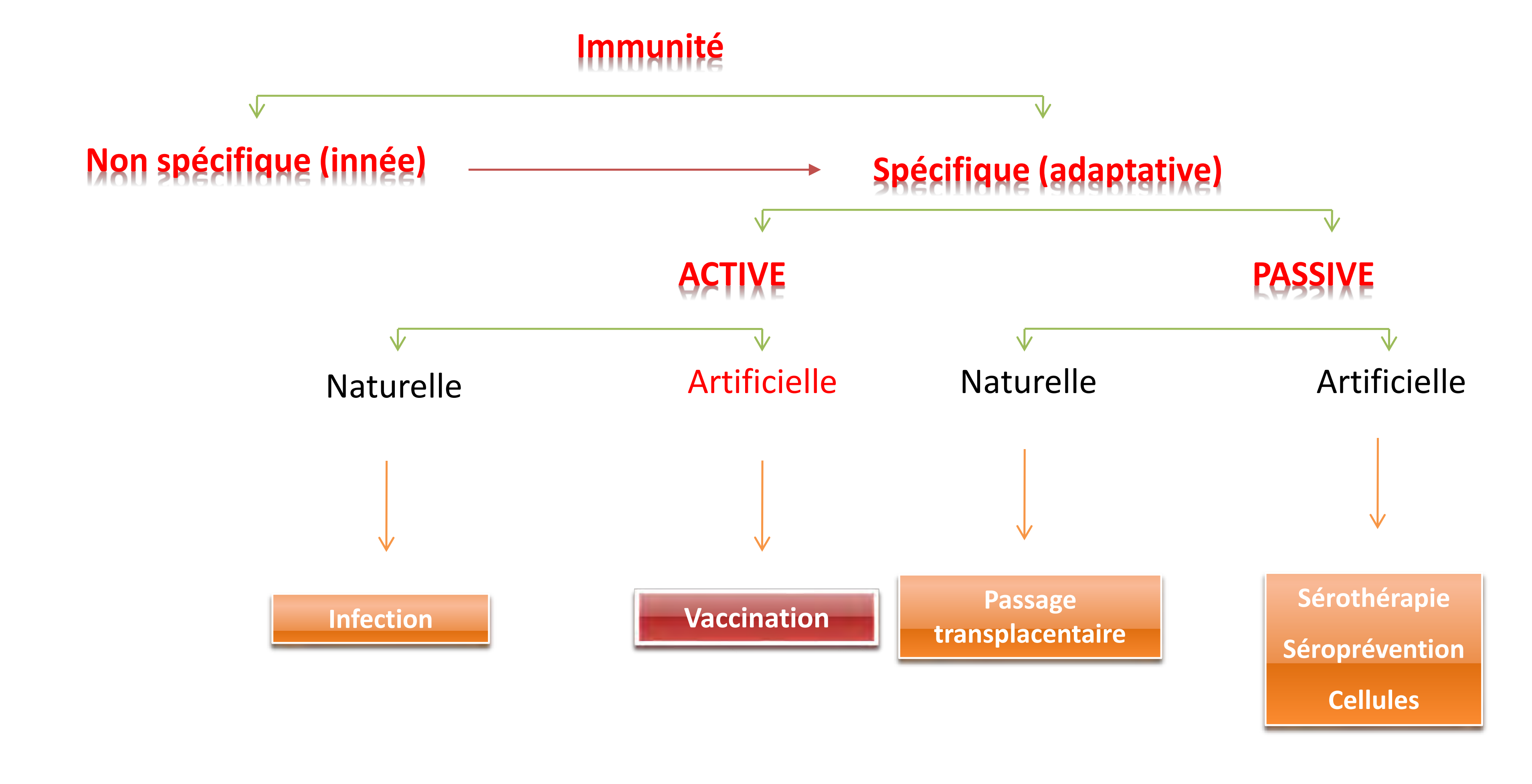
I. INTRODUCTION

Les thérapeutiques immunologiques, regroupées sous le vocable général d'**immuno-intervention ou biothérapies,** font appel à des substances essentiellement d'origine biologique visant à **manipuler** le système immunitaire d'un patient dans le but d'obtenir un bénéfice thérapeutique.

Ces substances sont utilisées :

- **Soit pour obtenir une protection vis-à-vis d'une maladie déterminée** par l'instauration, d'une immunité spécifique de façon :
  - active → vaccination
  - passive → sérothérapie, séroprophylaxie, immunothérapie cellulaire.
- **Soit pour moduler de façon positive ou négative la réponse immunitaire** en cas de dysfonctionnement (inefficacité dans certaines maladies chroniques ou processus tumoraux, exagération de la réponse immune comme dans les états d'hypersensibilité)

I. INTRODUCTION

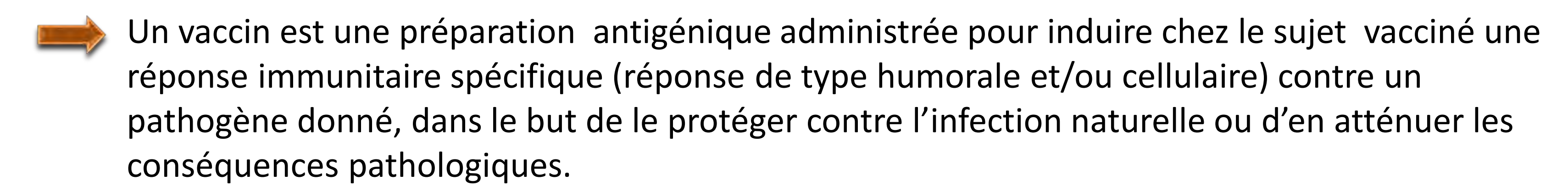


I. INTRODUCTION

Les thérapeutiques utilisées en immuno-intervention comprennent :

- Les antigènes vaccinaux,
- Les anticorps,
- Les cellules immunitaires modifiées (CD, LT),
- Les extraits allergéniques,
- Les molécules immunomodulatrices,
- Les immunosupresseurs.

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)



- Un vaccin est une préparation antigénique administrée pour induire chez le sujet vacciné une réponse immunitaire spécifique (réponse de type humorale et/ou cellulaire) contre un pathogène donné, dans le but de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences pathologiques.

- 1ère immunisation vaccinale (variole-vaccine) par Edward Jenner (1798)

- Substances utilisées pour la prévention des maladies infectieuses à l'exception de la rage.

- Certains vaccins sont destinés à toute la population. D'autres sont réservés à des groupes à risque (fièvre jaune pour les voyageurs ; rage pour les vétérinaires).

- Le calendrier vaccinal établi par l'OMS tient compte de la capacité des réponses immunitaires de l'hôte en fonction de l'âge, du risque d'exposition aux pathogènes et de la gravité de la maladie.

- Le vaccin doit :
  - Etre sans danger (respecter la chaîne de froid),
  - Conférer une bonne protection humorale (bactéries à multiplication extra-cellulaire, toxines) ou cellulaire (bactéries à multiplication intra-cellulaire : BK).

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)



Facteurs influençant la vaccination :

- Nature de l'antigène vaccinal :
  - Micro-organismes entiers vivants ou tués
  - Vaccins sous-unitaires purifiés
  - Vaccins à ADN
- Voie d'administration: orale, parentérale, trans-cutanée
- Utilisation d'adjuvants : Al(OH)3,Phosphate de Ca, LPS

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.1- Vaccins utilisant des micro-organismes entiers vivants atténués

CARACTERISTIQUES :

- Atténuation :
  - Obtenue en faisant croitre l'agent pathogène (bactérie ou virus) pendant des périodes prolongées dans des conditions de culture non favorables;
  - Perte de pathogénicité;
  - Conservation de la capacité de croissance du pathogène après inoculation à l'hôte.

- Vaccins utilisés contre les germes nécessitant une réponse de type cellulaire (bactéries et parasites à multiplication intra-cellulaire et virus) :
  - **Virus :** rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite par voie orale (vaccin Sabin), fièvre jaune, varicelle
  - **Virus apparentés :** vaccin anti-variolique (vaccine)
  - **Bactéries apparentées :** BCG (bacille de Calmette et Guerin contre la tuberculose)

AVANTAGES :

- Très bonne immunogénicité, du fait de la persistance plus ou moins prolongée du germe atténué dans l'organisme → **Ne nécessitent donc pas d'adjuvants;**
- Induisent de fortes réponses aussi bien humorales que cellulaires ainsi qu'une mémoire immunologique;
- Ne nécessitent généralement qu'une seule immunisation → **rappels superflus.**

INCONVENIENTS :

- Risque de réversion de la souche vaccinale atténuée vers son état de virulence;
- risque de neutralisation (dans le cas des virus) si taux élevés d'Ac préformés;
- Risque de virulence chez les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés, traitement immunosupresseur **(→ contre- indication).**

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.2- Vaccins utilisant des micro-organismes entiers inactivés



CARACTERISTIQUES :

- Inactivation :
  - Obtenue par méthode physique (chaleur) ou chimique (formaldéhyde, agents alkylants) → perte de capacité de multiplication chez l'hôte;
  - Conservation de l'immunogénicité (éviter la dénaturation en maintenant la structure des épitopes des antigènes de surface).

AVANTAGES :

- Bon pouvoir immunogène

INCONVENIENTS :

- Nécessité de multiples rappels pour obtenir une protection optimale.
- Risque de virulence, si le micro-organisme n'est pas totalement inactivé.

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.3- Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)

Certains risques associés aux vaccins à base d'organismes pathogènes entiers peuvent être évités en utilisant des antigènes purifiés.

A. POLYSACCHARIDES CAPSULAIRES BACTERIENS

- La virulence de certaines bactéries pathogènes à multiplication extracellulaire dépend surtout des propriétés anti-phagocytaires des polysaccharides de leur capsule. Le recouvrement de leur capsule par des anticorps et/ou des composants du complément augmente la capacité des macrophages et neutrophiles à phagocyter de telles bactéries.
- Les vaccins de type polysaccharidique sont utilisés afin d'induire une réponse en anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires des germes à multiplication extra-cellulaire (*S.pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae, Salmonella typhi)* :
  - Ils induisent une **réponse humorale**, sans réponse cellulaire.
  - Du fait que ces antigènes sont **thymo-indépendants**, ils induisent une réponse humorale de type IgM seulement, sans génération de mémoire.
- L'adjonction d'un Carrier favorise la production des IgG anti-polysaccharides, ainsi que la génération de mémoire.
  Exemple : vaccin anti-*Haemophilus influenzae* qui est constitué de polysaccharide capsulaire de type B uni par covalence à l'anatoxine tétanique (protéine porteuse).

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.3- Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)

B. ANATOXINES

La virulence de certaines bactéries pathogènes à multiplication extra-cellulaire dépend essentiellement des exotoxines de nature protéique qu'elles libèrent.

- Il s'agit de puissants immunogènes qui peuvent être détoxifiés par action conjuguée de la chaleur et le formol → **anatoxines : substances non toxiques mais immunogéniques**.
  Exemples : anatoxines tétanique, diphtérique et botulique.

- Caractéristiques :
  - Ils induisent une réponse humorale sans réponse cellulaire.
  - La réponse est faible d'où la nécessité d'adjonction d'adjuvants :
    - minéraux,
    - corps bactériens (DTCoq)

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.3- Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)

C. ANTIGENES DE SURFACE RECOMBINANTS

- Un des problèmes posés par les vaccins à base d'Ag purifiés est la difficulté d'obtenir des quantités importantes de matériel antigénique, d'où → **vaccins recombinants.**
- Théoriquement, le gène codant pour une protéine immunogène peut être cloné et exprimé dans des bactéries, des levures et des cellules de mammifères, permettant d'obtenir de grandes quantités d'Ag libres pouvant être utilisés pour la production de vaccins.
- Le premier vaccin utilisant un antigène recombinant, et approuvé pour son utilisation chez l'Homme, est le vaccin contre l'hépatite B, utilisant l'antigène de surface du virus (HBs Ag).
- Caractéristiques :
  - Ces vaccins, comme les vaccins à base d'antigènes purifiés , induisent une réponse humorale.
  - La réponse n'est pas importante, d'où nécessité d'adjuvants.
  - Les réponses cellulaires ne sont pas induites.
- Avantages :
  - Antigénicité bien définie.
  - Bonne immunogénicité.
  - Très grande innocuité (pas de risque de toxicité).
- Inconvénient :
  - Coût de production élevé.

NB : Ce type de vaccins, ne s'applique que pour des antigènes protéiques, les polysaccharides ne pouvant pas être exprimés dans les systèmes de clonage.

II. LES ANTIGENES VACCINAUX (VACCINS)

II.4- Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)

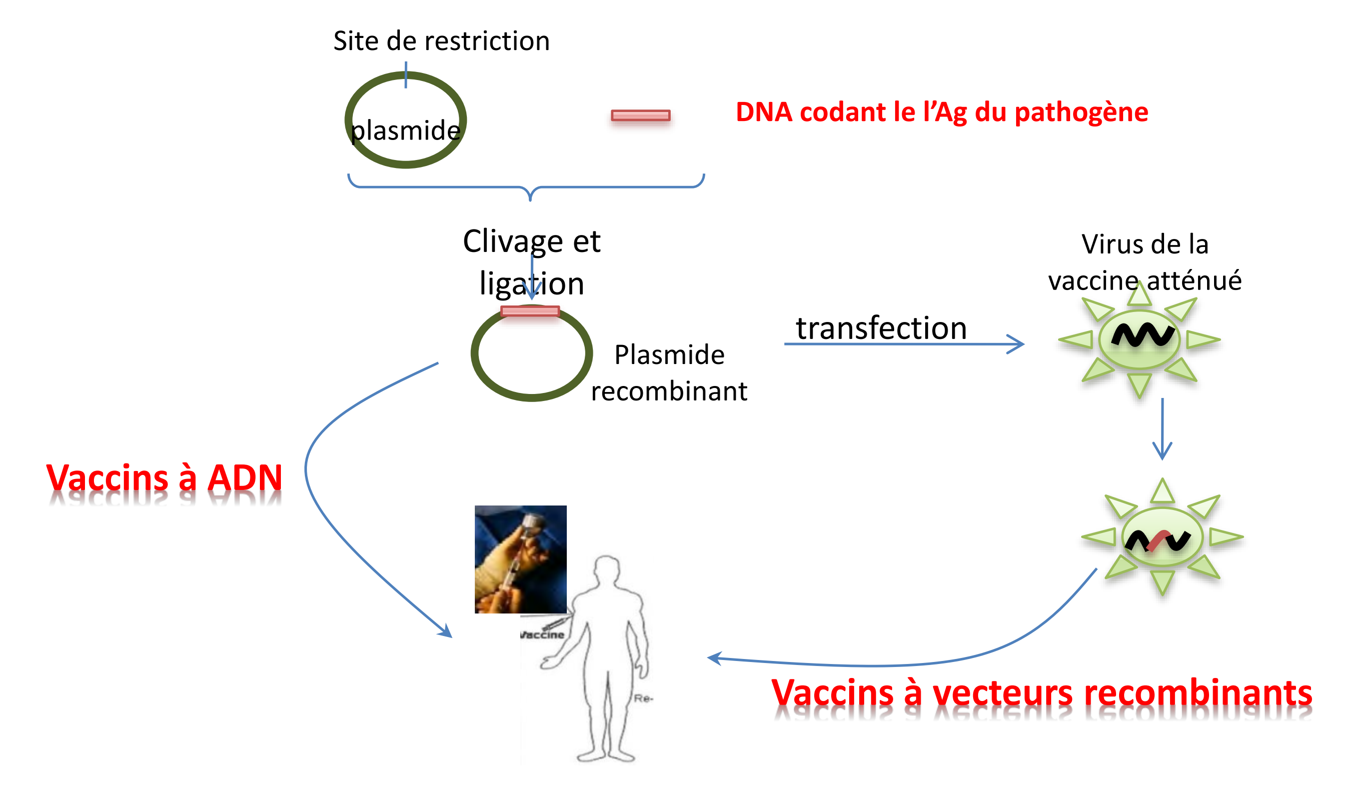
D. VACCINS RECOMBINANTS UTILISANT DES VECTEURS ET VACCINS A ADN

Deux inconvénients majeurs dans l'utilisation des vaccins à base d'antigènes purifiés :

- Induction d'une faible réponse.
- Incapacité d'induire des réponse cellulaires, surtout dans le cas des Ag viraux.

Deux palliatifs sont préconisés :

- Vaccins recombinants utilisant des vecteurs (virus,bactéries..).
- Vaccins à ADN.



D. VACCINS RECOMBINANTS UTILISANT DES VECTEURS ET VACCINS A ADN

D.1- Vaccins recombinants utilisant des vecteurs :

- Ces vaccins utilisent des souches atténuées :
  - Virus : vaccine, canarypox, poliovirus, adénovirus…
  - Bactéries : *Salmonella typhi murium* , souche BCG de *Mycobacterium bovis.*
- ***Avantages de ce type de vaccins :***
  - Induisent de fortes réponses (humorales et cellulaires) contre le vecteur et contre l'Ag vaccinal.
  - L'activité adjuvante vis-à-vis de l'Ag vaccinal est assurée par le vecteur lui-même.
  - Le vaccin utilisant le virus de canarypox présente un intérêt particulier en raison de la non virulence de ce virus même chez les sujets ayant une immunodépression.
  - *S. Typhi murium* et le virus de la polio atténué prennent aussi un intérêt particulier comme vecteurs dans les vaccins quand on veut obtenir une réponse en IgA sécrétoires vis-à-vis d'Ag vaccinaux , ces germes stimulant l'immunité dans le GALT.
- ***Inconvénients :***
  - Ceux des vaccins utilisant des germes vivants atténués (risque de réversion).

D. VACCINS RECOMBINANTS UTILISANT DES VECTEURS ET VACCINS A ADN

D.2- Vaccins à ADN :

- Les vaccins à ADN = ADN plasmidique dans lequel on a incorporé le gène de l'Ag d'intérêt et que l'on injecte directement dans le muscle du receveur. Les plasmides sont incorporés dans les cellules musculaires et les cellules dendritiques résidentes qui vont exprimer l'Ag vaccinal. L'ADN est soit intégré dans l'ADN chromosomique, soit maintenu pendant une longue période sous la forme d'un épisome.

- ***Avantages de ce type de vaccins :***

  - Induisent de fortes réponses (humorales et cellulaires) contre l'Ag vaccinal.
  - La protéine codée est exprimée par l'hôte sous sa forme naturelle, sans dénaturation ni modification.
  - L'Ag se trouve, après expression, à l'intérieur de la cellule d'où → stimulation de la réponse cellulaire (par voie endogène). L'Ag mime la réponse naturelle aux pathogènes (surtout ceux à multiplication intracellulaire).
  - L'Ag est exprimé pendant une période plus ou moins longue → stimulation efficace de la réponse immunitaire et induction d'une bonne mémoire (supérieure aux vaccins à germes vivants atténués)

III. LES ANTICORPS

- Découverte des propriétés anti-toxiques des anticorps antidiphtériques par Von Behring en 1890 → utilisation thérapeutique extensive d'immuns sérums animaux en pathologie infectieuse.

- L'administration des anticorps → **immunité passive immédiate**.

- Les anticorps peuvent être utilisés dans un double but :
  - thérapeutique : pour traiter un état pathologique (sérothérapie);
  - prophylactique : pour prévenir un état pathologique (séroprophylaxie).

- Avec les progrès de la vaccination et la découverte des antibiotiques, l'utilisation d'Ac hétérologues est de plus en plus délaissée à l'exception de la sérothérapie anti-venimeuse.

III. LES ANTICORPS



Deux sources d'anticorps peuvent être utilisées :

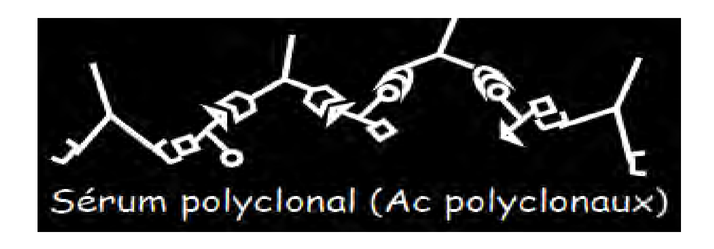
- les anticorps polyclonaux (homologues ou hétérologues).
- les anticorps monoclonaux.

Anticorps polyclonaux

- **Mélange d'anticorps produits par des clones plasmocytaires différents (sérums polyclonaux)**
- **Reconnaissance d'épitopes distincts présents soit sur la même molécule antigénique soit sur des Ag différents**

Anticorps monoclonaux (Acm ou Mab)

- **Produits à partir d'un seul clone plasmocytaire**
- **- Mono-spécifiques**
  - Reconnaissant un seul type d'épitope sur un Ag donné





III. LES ANTICORPS

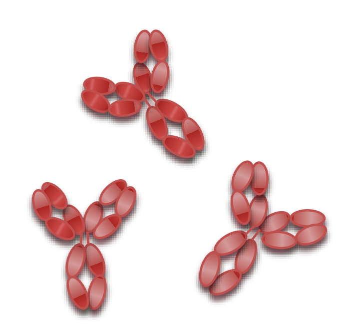
III.1- Anticorps polyclonaux

A. Anticorps Polyclonaux

Gammaglobulines purifiées
(IgG surtout)

Hétérologues

sérums d'animaux hyperimmunisés
(cheval, lapin)



Très Immunogènes.
Provoquent des Ac :

- Anti-isotypes
- Anti-allotypes
- Anti-idiotypes

Humaines

Sérums de sujets sains
(plus rarement sujets immunisés volontaires)



Peu immunogènes.
Provoquent des Ac :

- Anti-allotypes
- Anti-idiotypes

III. LES ANTICORPS

III.1- Anticorps polyclonaux



Indications thérapeutiques :

♣ Séroprophylaxie :

- Infections à période d'incubation trop courte : tétanos, diphtérie, rubéole,
- Absence de vaccin.
- Prématurés (réduire la mortalité par septicémie, le transfert placentaire est pratiquement négligeable jusqu'à la 32ème semaine de grossesse).
- Malades atteints de SIDA (diminuer la fréquence de certaines infections opportunistes).
- Rage en cas de morsures faciales.
- Sujets contacts à haut risque (varicelle, hépatite B, CMV).
- Prévention du rejet de greffes (SAL)
- Eviter les chocs septiques (infections bactériennes).

♣Sérothérapie :

- Neutralisation de venins
- Alloimmunisation anti-D (anti-Rhésus).
- Déficits immunitaires (humoraux et cellulaires)
- Maladies auto-immunes

III. LES ANTICORPS

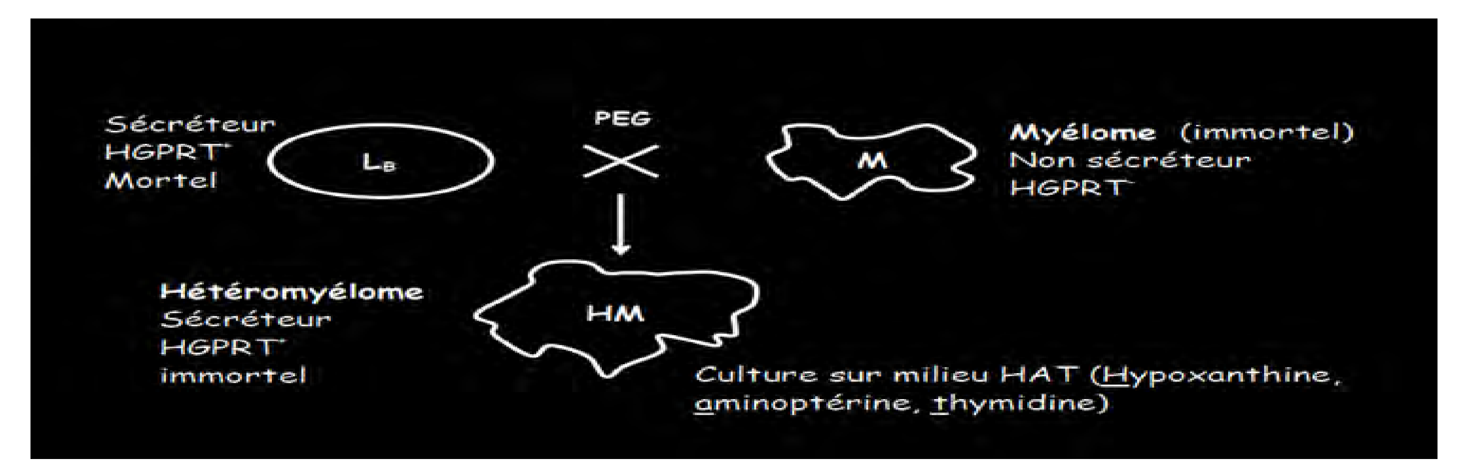
III.2- Anticorps monoclonaux

 Les anticorps monoclonaux :

- Sont des molécules sécrétées par une cellule Immortalisée → **Hybridome.**
- Sont Identiques aux anticorps naturels sur le plan structural.
- Se caractérisent par leur grande homogénéité.

Un Hybridome (Kohler et Milstein en 1976) est une cellule hybride :

- Née de la fusion d'une cellule issue d'une lignée continue myélomateuse **non sécrétante** déficiente en TK (thymidine kinase et HGPRT (hypoxantine-Guanosyl-phospho-ribosyl-transférase), et un lymphocyte B différencié sécrétant des anticorps **d'une seule spécificité**.
- Héritant de ce fait des caractères parentaux (production d'anticorps spécifiques et immortalité)



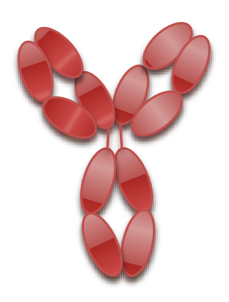
II. LES ANTICORPS

III.2- Anticorps monoclonaux

 Les différents types d'Acm ou Mab (IgG surtout) :

Murins

Mab produits à partir de lymphocytes B murins

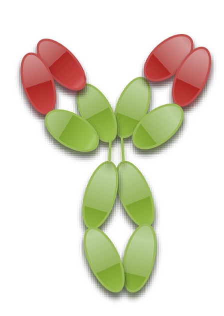


Très Immunogènes.
Provoquent des Ac :

- Anti-isotypes
- Anti-allotypes
- Anti-idiotypes

Chimériques

Régions constantes d'origine humaine et régions variables d'origine murine



Peu immunogènes.
Provoquent des Ac :

- Anti-allotypes
- Anti-idiotypes

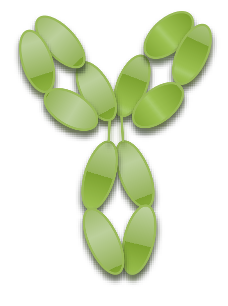
Humanisés

Seuls les CDRs sont d'origine murine



Très Peu Immunogènes provoquent seulement des Ac anti-idiotypes

Humanisés



Non Immunogènes

II. LES ANTICORPS

III.2- Anticorps monoclonaux

NOM ENCLATURE DES AcM

Préfixe (choisi par les inventeurs)

Radical

- Nature moléculaire
  - *O* souris
  - *Xi* chimérique
  - *Zu* humanisé
  - *U* humain
- Cible initiale
  - *li* système immunitaire
  - *tu* tumeur
  - *ba* bactérie
  - *ki* interleukine
  - *vi* virus

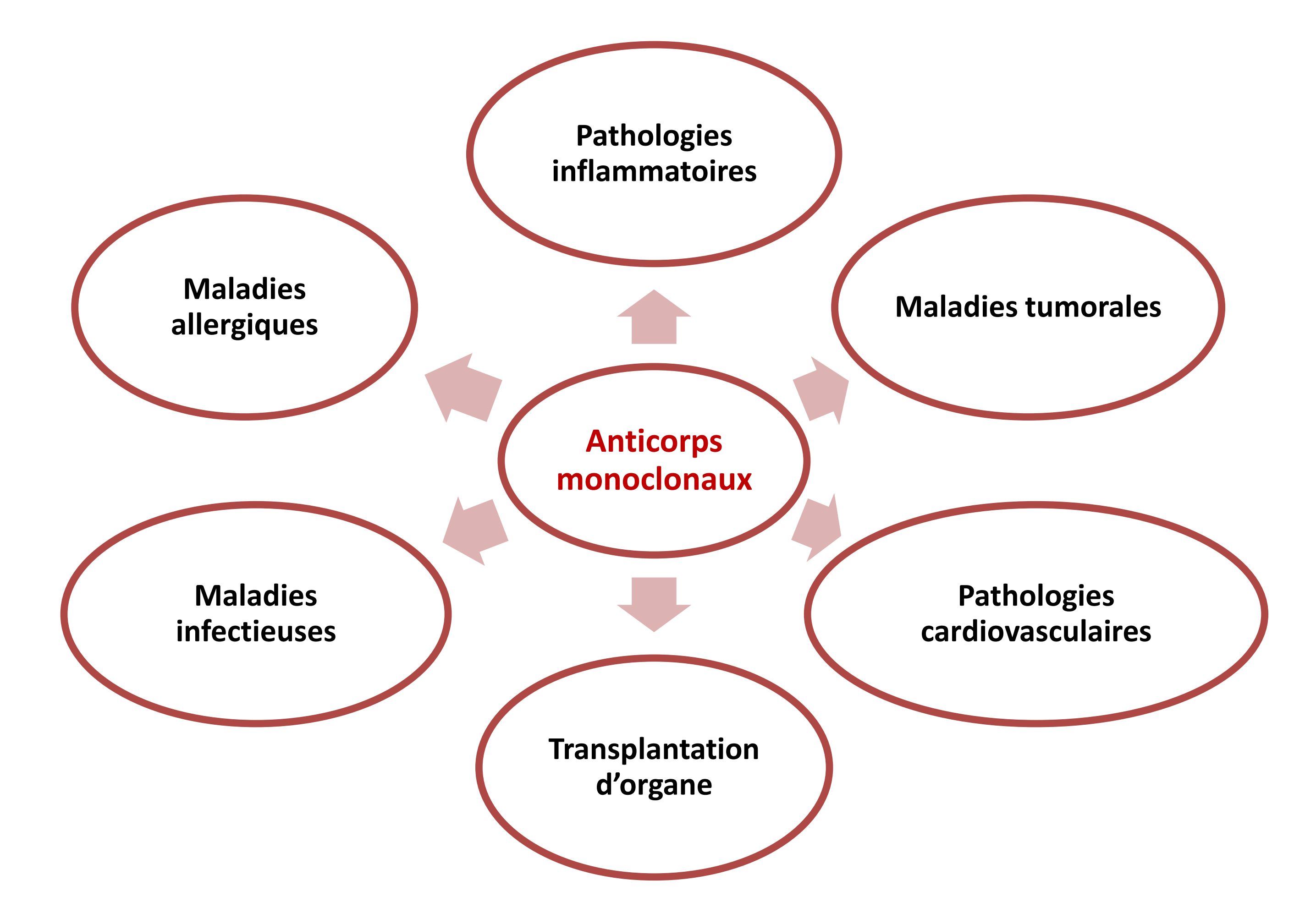
Suffixe 'mab' (Pour monoclonal antibody)

Par exemple, le nom « rituximab » (Mabthera*) désigne un anticorps monoclonal (mab), chimérique (xi), et dirigé contre une molécule (CD20) exprimée à la surface de cellules tumorales (tu)B.

III. LES ANTICORPS

III.2- Anticorps monoclonaux

Indications thérapeutiques :

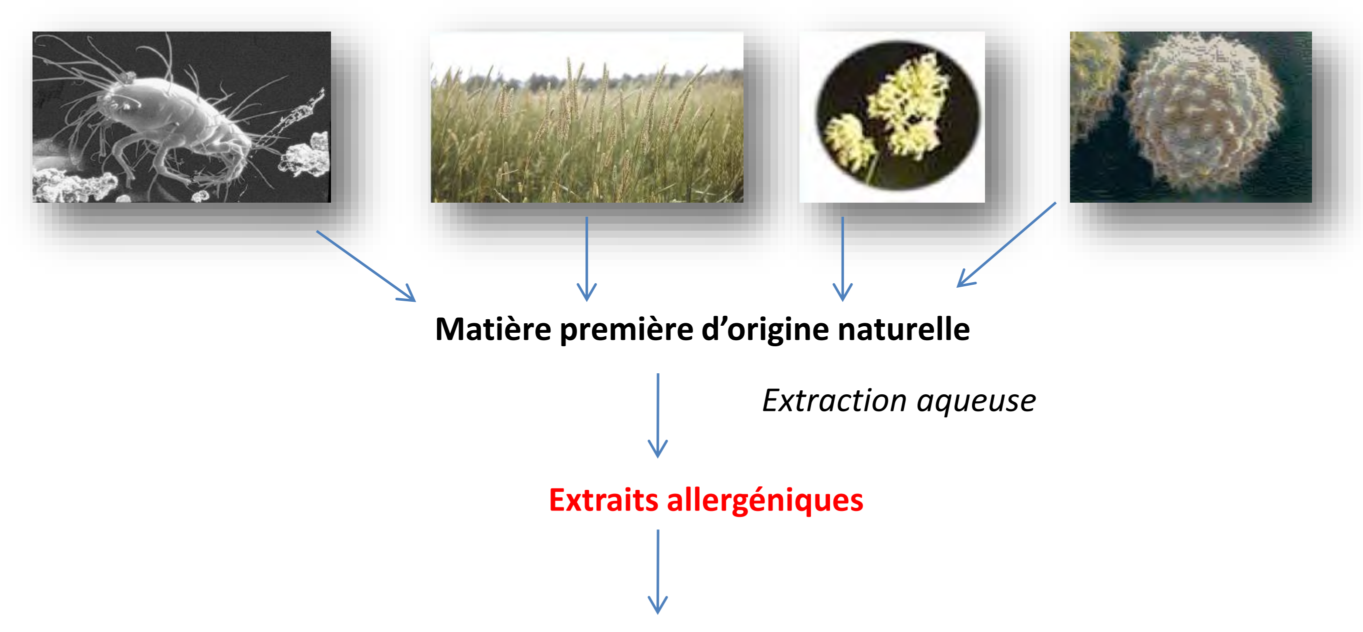


IV. THERAPIE CELLULAIRE

- La thérapie cellulaire est basée sur **la réinjection de cellules humaines manipulées ex-vivo (ingénierie cellulaire).**
- Les premières thérapies cellulaires sont représentées par la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
- Les principales cellules utilisées en immunothérapie sont :
  - Les cellules dendritiques,
  - Les lymphocytes T (principalement TCD8+)
- D'autres cellules peuvent être utilisées comme :
  - Les cellules NK,
  - Les lymphocytes T ,
  - Les lymphocytes T régulateurs .

V. IMMUNOTHERAPIE AN ALLERGIQUE

La désensibilisation allergique est un méthode d'immunothérapie spécifique qui consiste à administrer un allergène sous forme d'extrait permettant d'inhiber la réponse Th2 et la production d'IgE contre cet antigène.



- Caractérisation et dosage des allergènes majeurs
- Mesure de l'activité en unités biologiques :HEP (histamine equivalent Prick) en Scandinavie, IR (indice de réactivité) en France, UA (Unité allergénique) en Italie, etc..
- Utilisation : Tests cutanés /traitement anti-allergique

V. IMMUNOTHERAPIE AN ALLERGIQUE

 L'administration de l'allergène se fait en augmentant progressivement la dose de l'allergène.

 Voies d'administration existantes :

- Peau : injection sous-cutanée utilisant :
  - o Des extraits aqueux
  - o Des extraits retard (avec adjuvants comme Al(OH)3, Phosphate de Ca,..)
- Muqueuse orale :
  - o Comprimés voie orale
  - o Solution (gouttes) voie sublinguale
  - o Comprimés voie sublinguale
- Muqueuse nasale : Spray nasal

Voie sous cutanée:

- Référence historique
- Efficacité reconnue mais :
  - o Tolérance insuffisante
  - o Contraintes (piqures etc.)
- Risque du choc anaphylactique



Voie sublinguale et intra-nasale (depuis 1992):

- Efficacité clinique confirmée
- Tolérance excellente
- Contraintes équivalentes à celle d'un traitement symptomatique
- Amélioration rapport bénéfice/risque





VI. MOLECULES IMMUNOMODULATRICES



Ensemble de substances biologiques pouvant agir sur le déroulement de la réponse immunitaire et comprenant les cytokines et leurs antagonistes d'une part et les Ig intra-veineuses d'autre part.

Les cytokines sont des molécules de communication intercellulaire qui régulent les réponses immunitaires. Elles peuvent jouer :

- Soit un rôle extrêmement bénéfique au cours de la mise en place de la réponse immunitaire dans la lutte contre les agents infectieux et dans l'immunité anti-tumorale.
- Soit un rôle néfaste dans la mesure où elles peuvent contribuer à des pathologies inflammatoires.

En thérapeutique, on est amené :

- Soit à rechercher l'effet de la cytokine,
- Soit à la contrecarrer par le biais d'antagonistes qui sont de trois types :
  - Mab anti-cytokines
  - Récepteurs solubles
  - Antagonistes de récepteurs.

VI. MOLECULES IMMUNOMODULATRICES

VI.1- Utilisation des cytokines

 Les cytokines les plus utilisées sont :

- **L'interféron β :**

Cytokine la plus utilisée dans la sclérose en plaques: SEP (maladie inflammatoire démyélinisante du SNC) :

- Exerçant une activité anti-inflammatoire
- Provoquant une diminution du taux d'IL12 et d'IFN γ
- Diminuant l'expression des molécules HLA de classe II,
- Augmentant le taux d'IL10.

- **Le GM CSF :**

Excellent facteur de croissance, utilisé pour diminuer la période de neutropénie consécutive à la chimiothérapie

- **L'IL2 :**

Cytokine trouvant toute son indication en cancérologie, vu ses propriétés immunostimulantes.

- **L'interféron α :**

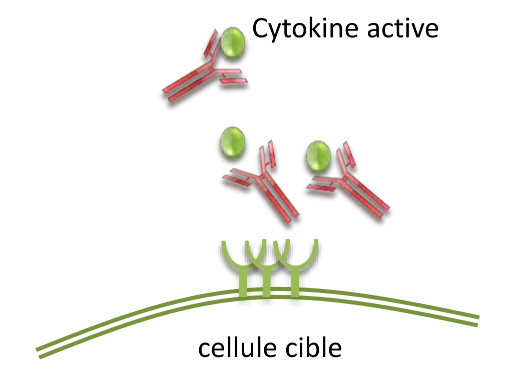
Puissante molécule anti-virale, utilisée dans le traitement des hépatites virales.

VI. MOLECULES IMMUNOMODULATRICES

VI.2- Les antagonistes des cytokines

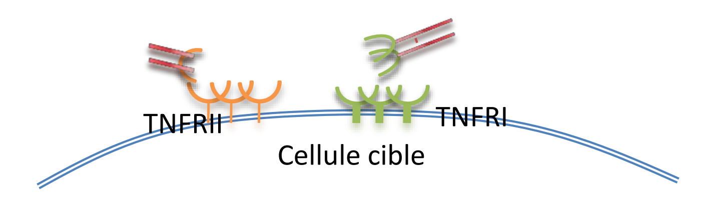
Les antagonistes des cytokines les plus utilisés sont :

- **Les Mab anti-cytokines** qui neutralisent l'effet de la cytokine, en empêchant son interaction avec son récepteur.
  Exemple: l'anti-TNF α (Infliximab®) utilisé dans les maladies inflammatoires, les syndromes auto-immuns (PR, Crohn) et les chocs septiques.

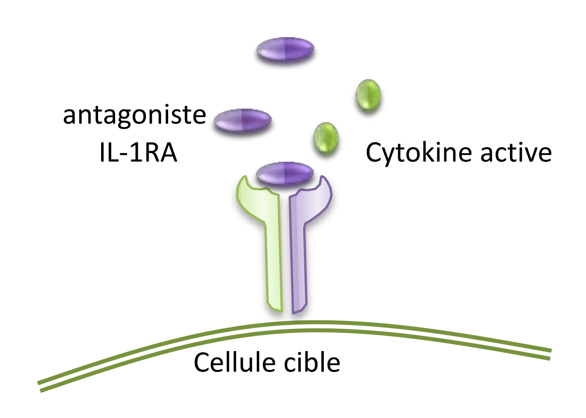


- **Les récepteurs solubles** comme les récepteurs solubles du TNFα (Etanercept®, Lenercept®) utilisé dans la PR.





- **Les antagonistes de récepteurs** comme l'IL-1RA recombinant qui a les mêmes indications que l'anti-TNF α

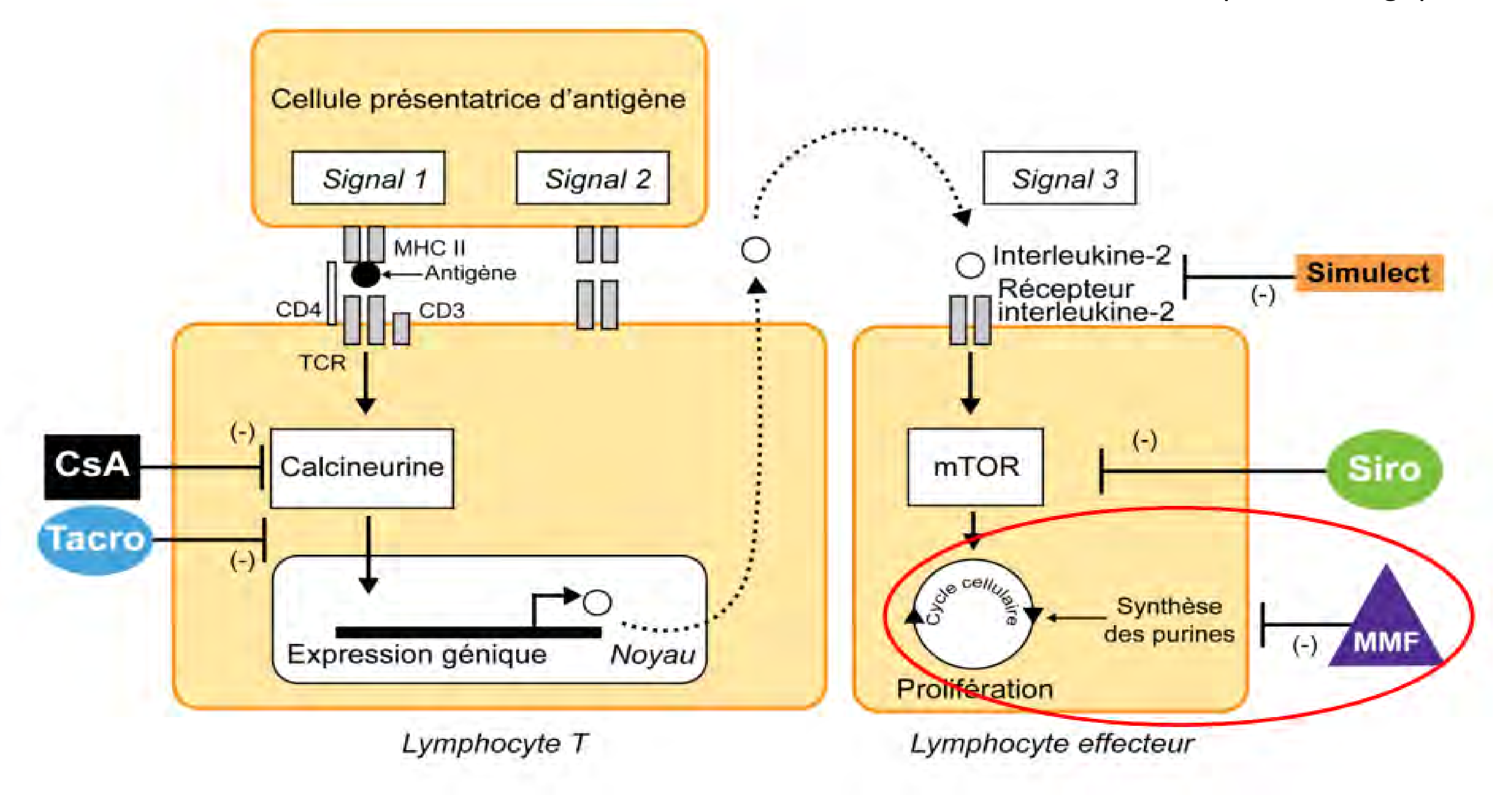


B- IMMUNOSUPPRESSION

- SITES D’ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS

Les immunosuppresseurs , appelés également **immunodépresseurs,** sont définis comme des produits déprimant les réponses immunitaires. dans le but :

- d’éviter le rejet de greffe induit par les lymphocytes T allo-réactifs
- de contrôler l’évolution des maladies auto-immunes → amélioration clinique et biologique.



- LES DIFFERENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Les immunosuppresseurs regroupent :

- Les inhibiteurs de la calcineurine
- Les inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines
- Les glucocorticoides
- Les Inhibiteurs de mTOR
- Les Ac anti-chaîne α du récepteur de l'IL2
- Les Ac polyclonaux
- Les Ac monoclonaux

- LES DIFFERENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

II.1- Inhibiteurs de la calcineurine:

Il s'agit de ligands des immunophilines qui sont des protéines intracellulaires impliquées dans les voies de transduction des signaux d'activation des lymphocytes T.

Les plus importants sont :

- La Ciclosporine : polypeptide d'origine fongique
- Le FK506 (Tacrolimus): antibiotique macrolide

Produits utilisés dans les transplantations d'organes et de moelle osseuse ainsi que dans les MAI.

Nombreux effets secondaires (surtout pour la cyclosporine) : nephrotoxicité, hépatotoxicité, HTA, lymphome,..

II.2- Les inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines :

Ils agissent sur la division cellulaire:

- *Le méthotréxate (MTX)*
- *Les thiopurines (6-mercaptopurine et azathiporine)*

- LES DIFFERENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

II.3- Les Glucocorticoides (GC) :

Agissent en se liant à des récepteurs intra-cytoplasmiques, , lesquels au repos sont complexés avec la protéine du choc thermique: HSP 90. Les GC forment après la libération de HSP90 des complexes actifs qui se fixent au niveau du noyau sur les facteurs GRE (glucocorticoid responsive elements) pour moduler de façon positive ou négative certains gènes :

- Stimulation du gène de l'anexine qui inhibe l'activité de la phospholipase A2 avec blocage de la production des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique → **effet anti-inflammatoire**
- Inhibition de la transcription des gènes de l'IL-2 et du TNFγ → **effet immunosuppresseur**
- Inhibition de l'expression des gènes de molécules du CMH II et des molécules d'adhésion (ELAM-1 et ICAM-1) au niveau des cellules endothéliales → **inhibition de la perméabilité vasculaire.**

Nombreux effets secondaires : syndrome cushingoïde, HTA, ostéoporose, diabète, hémorragies digestives..

II.4- Inhibiteurs de mTOR (nécessaire à la réponse proliférative) :

- Sirolimus
- Everolimus

II.5- Ac anti-chaîne α du récepteur de l'IL2 :

Il empêche la liaison de l'IL2 à son récepteur. Ex : Simulect→ Mab chimérique

II.6- Ac polyclonaux :

Il s'agit de globulines anti-lymphocytaires (SAL) obtenues après immunisation du cheval avec des lymphocytes , utilisé dans le traitement prophylactique du rejet de greffe.

II.7- Ac monoclonaux :

Ac anti CD3 (OKT3): effet immunosuppresseur